

学位授与番号	医博甲第1365号
学位授与年月日	平成11年3月31日
氏名	土屋勝裕
学位論文題目	Postictal Blockade of Ischemic Hippocampal Neuronal Death in Primates Using Selective Cathepsin Inhibitors (邦訳) カテプシンインヒビターによる霊長類海馬の虚血性神経細胞死の抑制
論文審査委員	主査 教授 加藤 聖 副査 教授 狩野 方伸 教授 東田 陽博

## 内容の要旨及び審査の結果の要旨

海馬CA1領域における虚血性神経細胞死の病態を、ことに霊長類を対象として解明することは、脳梗塞などの脳血管障害のみならず、種々の神経変性疾患や加齢に伴う神経細胞死に対する有効な治療法を開発する上でも重要なことである。

全脳虚血後の霊長類海馬CA1領域においては、カルパインの活性化にひき続き、リソソーム膜の断裂とカテプシンB、Lの活性増加が生ずることは既に報告されている。

本研究は、霊長類海馬CA1領域の、20分全脳虚血後に発生する神経細胞死におけるカテプシンの関与を明らかにする目的で行われた。すなわちカテプシンの選択的インヒビターとしてわが国で開発されたエポキシコハク酸のペプチド誘導体であるCA-074とE-64cの効果を検討した。具体的には、20分間全脳虚血後の投与において、海馬CA1領域での虚血性神経細胞死について形態学的、免疫組織化学的及び、生化学的な検討を行った。得られた結果は以下のように要約される。

- 1) CA-074投与群においては、海馬CA1領域の神経細胞の約67%が虚血後5日目においても残存していた。一方、E-64c投与群においては、約84%が虚血後5日目においても残存していた。
- 2) 免疫組織化学的にはインヒビター投与群においてカテプシン陽性顆粒の減少と分布の変化が認められた。
- 3) 2種のインヒビターは、虚血負荷後に海馬の全領域においてカテプシン活性化を低下させた。すなわち、カテプシンBは、CA-074投与群で36%、E-64c投与群で14%と残存酵素活性が低下していた。カテプシンLは、CA-074投与群で80%、E-64c投与群で43%と残存酵素活性が低下していた。すなわち、E-64cによるカテプシン活性の低下がより強かった。

以上の研究結果から、霊長類海馬の虚血性神経細胞死におけるカテプシンの関与が示唆され、その選択的インヒビターを用いることにより霊長類海馬の虚血性神経細胞死を抑制し得ることが明らかとなった。

本研究は、虚血性神経細胞死の病態について霊長類を用いて検討した独創性の高いものであり、神経科学の発展に寄与する労作と評価された。